

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 964

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude, Roger, Eugène CELLIER

Né le 4 Mai 1931, à PARIS (Seine)

présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE DEUX CAS
DE DIABETE SUCRE TRAITES
PAR L'ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE

Président : Monsieur Ch. DEBRAY (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI*

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude, Roger, Eugène C E L L I E R

Né le 4 mai 1931 à Paris - (Seine)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

A PROPOS DE DEUX CAS DE DIABETE SUCRE
TRAITES PAR L'ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE

--:-

Président : Monsieur Ch. DEBRAY
(Professeur).

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS VI
1958.



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROcq, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON. VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.	
Anatomie		CORDIER
Anatomie pathologique		DELARUE
Bactériologie		FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }		CHAILLET-BERT
Biologie Médicale		FAUVERT
Cancérologie méd., sociale		BERNARD J.
Carcinologie		REDON
Chimie Méd.		JAYLE
	{ Hôtel-Dieu	MENEGAUX
	{ Salpêtrière	MOULONGUET
Clinique Chir.	{ Cochin	QUENU
	{ Beaujon	SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire		G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }		MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie		MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }		FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.		MATHEY
Clinique de la Tuberculose		BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.		PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture		LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }		DEGOS
Clinique des mal. du sang		MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.		ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.		CATHALA
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET
Clinique des Maladies mentales et } de l'encéphale }		DELAY

	MM.
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	{ BARIETY
Cliniques Médicales	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique Médicale Propédeutique	{ PASTEUR VALLERY
	{ RADOT
	{ LANTUEJOUL
Cliniques Obstétricales	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique Ière Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd.Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path.expérimentale et comparée	LENEGRE
Path.Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut.générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N..
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie Médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL	Pat.chir.	{ DUBOST
	{ DEBEYRE		{ FAUREL
	{ DELMAS		{ FLABEAU
	{ OLIVIER G.		{ GERMAIN
Ana.Path.	{ Melle GAU-	Pat.expéri-ment.	{ GOSSET
	{ THIER V.		{ LAURENCE
	{ BUSSE		{ LORTAT-JACOB
	{ GOUYGOU		{ OLIVIER (Cl.)
Bactériologie	{ CHRISTOL	Pat.expéri-ment.	{ POILLEUX
	{ NEVOT		{ THOMERET
Biol.Méd.	BOURLIERE		{ VERNE (J.M.)
Chimie Méd.	{ ETTORI		{ MAURICE
	{ POLONOVSKI J.		{ LOEPER
Dermato-syph.	DUPERRAT	Path.Méd.	{ BOUVIER
Embryologie	TUCHMANN		{ BOUDIN
Histologie	{ COUJARD		{ BRICAIRE
	{ N.		{ BRISSAUD
Hydrologie	CORNET		{ CASTAIGNE
Hygiène	{ BOYER		{ CONTE
	{ DEPARIS	Path.Méd.	{ DEROT
Mal.infect.	BASTIN		{ DOMART
Médecine légale et du Trav.	{ DEROBERT		{ LAMOTTE
	{ GAULTIER		{ LAROCHE
Neurochir.	DAVID		{ MACREZ
Neurologie	LHERMITTE		{ MILLIEZ
	{ GRASSET	Pédiatrie	{ PEQUIGNOT
	{ LE LORIER		{ PERRAULT
	{ LEPAGE		{ RAMBERT
Obstétrique	{ MERGER		{ ROYER
	{ MORIN	Pharmacol.	{ THIEFFRY
	{ RAVINA		{ TURIAT
	{ ROBEY		{ WOLFROMM
Ophtalmologie	{ BREGEAT		{ POLONOVSKI Cl.
	{ DESVIGNES	Pharmacol.	{ MOZZICONACCI
Orthopédie	JUDET		{ JOSEPH
Oto-rhino-laryngol.	{ AUBRY	Physiol.	{ Melle LEVY
	{ MADURO		{ BARGETON
Parasito.	BRUMPT	Physique	{ DEJOURS
Parasito col.	CHABAUD		{ PARROT
	{ ABOULKER	Médicale	{ DJOURNO
Path.chir.	{ BARCAT		{ GOUGEROT
	{ BAUMANN	Pneumo-phtis.	{ KREIS
	{ CAUCHOIX		{ BARUK
		Psychiatrie	{ PICHOT

Aux Miens

A mes Amis

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY,

Professeur d'Hydro-Climatologie
à la Faculté de Médecine de
Paris,

Médecin des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
Thèse,

En hommage de respectueu-
se reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Alphonse ABAZA,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Assistant des Hôpitaux de Paris,
Médecin Chef de l'Hôpital de Ville-
neuve Saint-Georges,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse,

Qu'il trouve ici, avec nos
vifs remerciements,
l'expression de toute
notre gratitude.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommages respectueux.

A mon Jury de Thèse

A PROPOS DE DEUX CAS DE DIABETE SUCRE
TRAITES PAR L'ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE

- 2 -

La lecture récente d'un article de J. Reid, Macdougall et Andrews paru en Novembre 1957 dans le British Medical Journal, est venue confirmer ce que nous avions personnellement découvert fortuitement chez un malade rhumatisant et diabétique : l'Acide Acétyl-Salicylique à fortes doses est doué d'une action favorable sur le diabète sucré.

Nous avons alors appliqué ce traitement à un autre sujet diabétique, car il nous a paru intéressant de vérifier cette nouvelle indication d'un médicament aux utilisations déjà nombreuses.

Nous avons également recherché les observations antérieures signalant ou étudiant l'action de l'acide acétyl-salicylique sur le métabolisme hydro-carboné.

I - PREMIERES OBSERVATIONS ET EXPERIMENTATIONS -

A - Gross et Greenberg dans leur ouvrage "The Salicylates" paru en 1948, nous apprennent que l'action de l'acide acétyl-salicylique sur le métabolisme des hydrates de carbone, chez l'homme, était connue d'un grand nombre d'auteurs, dès la seconde moitié du XIXème siècle. L'acide acétyl-salicylique, en effet, fut assez largement utilisé à cette époque pour prévenir la glycosurie diabétique.

Cependant, certains mirent l'accent sur le fait que cette action favorable était conditionnée par l'administration prolongée

de doses considérées comme toxiques (10 - 12 grammes par jour).

C'est pourquoi l'acide acétyl-salicylique a depuis longtemps été abandonné dans le traitement du diabète sucré.

D'autre part, Gross et Greenberg signalent qu'en regard de ces effets favorables de l'acide acétyl-salicylique, des résultats contradictoires ont quelquefois été enregistrés. On a ainsi noté qu'au cours de nombreuses intoxications volontaires par le salicylate, les malades présentaient une hyperglycémie et une glycosurie. Cette constatation amène les auteurs à penser que dans ce dernier cas le salicylate aurait agi en inhibant l'utilisation du glucose dans les tissus, et son stockage dans le foie.

Et les auteurs concluent : "Un tel dérèglement de la fonction régulatrice du foie explique les observations contradictoires. Et quelle que puisse être l'action de l'acide acétyl-salicylique sur l'excrétion urinaire du sucre, le nombre des publications prouvant que ce produit empêche le stockage du sucre dans le foie et son utilisation dans les tissus, milite contre son emploi thérapeutique à fortes doses".

B - Dwight J. Ingle, en 1950, étudia l'action de l'Acide acétyl-salicylique sur le diabète de rats partiellement pancréatectomisés.

Il utilise des rats mâles, de la race

Sprague-Dawley, qu'il opéra alors qu'ils pesaient 300 g.

Ces rats reçoivent une ration moyenne d'hydrates de carbone par sonde gastrique.

Il mesure la glycosurie par la méthode de Benedict, sur les urines des 24 heures.

Enfin, l'acide acétyl-salicylique est administré par voie sous-cutanée, par doses fractionnées, sous forme d'une suspension huileuse (100 mg d'acide acétyl-salicylique/1cc d'huile d'arachide).

Les doses injectées sont de 40 mg/jour, la première semaine ; 80 mg/jour la deuxième, et enfin 160 mg/jour, la troisième.

A chaque palier, Ingle remarque une diminution de la glycosurie, en même temps qu'un gain de poids. Chez tous les rats, le taux des substances réductrices dans l'urine tombe au-dessous de 200 mg/jour, au bout d'un ou plusieurs jours de traitement.

Après arrêt du traitement, la glycosurie s'élève à des niveaux supérieurs à ceux de la période initiale de contrôle, et le poids diminue.

Pour Ingle, l'effet de l'acide acétyl-salicylique, dans ce cas, serait identique à celui de la surrénalectomie.

C - Enfin, en 1952, M.J.H. Smith et Meade, ont étudié l'action de l'acide acétyl-salicylique sur le diabète alloxanique du rat.

Ils utilisèrent des rats de 150 - 200 grammes.

Leur expérimentation porte sur des rats normaux et sur des rats ayant reçu par voie intra-veineuse 50 mg/Kg de poids, d'alloxane.

Ils conduisirent leurs travaux de la façon suivante, en surveillant quotidiennement : poids, glycosurie, et glycémie :

- a) Première période de contrôle
- b) Administration par voie sous-cutanée d'une suspension huileuse de 100 mg de salicylate de sodium.
- c) Deuxième période de contrôle.
- d) Administration par voie sous-cutanée d'une suspension huileuse de 100 mg de gentisate de sodium.
- e) Troisième période de contrôle.
- f) Enfin, administration de 100 mg de cortisone.

Voici schématiquement, les résultats auxquels ces expériences ont conduit :

- a) Chez le Rat diabétique :

- Avec le salicylate de sodium :

diminution de la glycosurie.

Après arrêt de l'acide acétyl-salicylique, la glycosurie remonte à des taux supérieurs à ceux de la période de contrôle.

- Avec le gentisate de sodium : glycosurie inchangée.

- Avec la cortisone : augmentation de la glycosurie.

- Quant à la glycémie, elle baisse de façon importante sous l'effet du traitement salicylé (on pense même qu'un rat est mort d'hypoglycémie).

-- Enfin, il n'a pas été noté de variations du glycogène hépatique.

b) Chez le rat normal :

Il n'y a pas eu de variation importante de la glycémie, mais on a noté une chute du glycogène hépatique, 4 à 7 heures après l'injection de salicylate de sodium. Cette chute est temporaire, et 24 heures après l'injection le taux du glycogène revient à la normale.

En conclusion : les auteurs pensent que la baisse de la glycémie et la disparition de la glycosurie ne s'expliquent pas par le stockage du sucre dans le foie sous forme de glycogène. Ils sont donc amenés à formuler plusieurs hypothèses quant au mode d'action de l'acide acétyl-salicylique.

- Inhibition de la gluconéogenèse.
- Augmentation des réserves de glycogène musculaire.
- Augmentation de l'utilisation du glucose dans les tissus.
- Transformation des glucides en lipides.

D'autre part, ces auteurs estiment peu probable que le glucose soit converti en acide glycuronique qui se conjuguerait avec le salicylate, car Lutwak et Menn en 1942 ont montré que cette réaction était quantitativement négligeable.

o

II - OBSERVATIONS DE REID, MACDOUGALL et ANDREWS.

Ces auteurs ont été amenés à traiter par l'acide acétyl-salicylique des malades atteints de rhumatisme articulaire aigu, et présentant par ailleurs un diabète sucré connu.

Le premier cas fut celui d'un jeune homme qui avait été auparavant traité par l'insuline pour un diabète, et qui reçut dès son hospitalisation, d'importantes doses d'acide acétyl-salicylique pour son rhumatisme articulaire aigu.

Ces auteurs furent surpris de constater l'absence de glycosurie et d'hyperglycémie à jeun, bien que le malade n'eût

reçu que de l'acide acétyl-salicylique, et ils en vinrent même à douter du diagnostic de diabète posé antérieurement. Mais après arrêt du traitement salicylé, ils virent bientôt réapparaître la glycosurie et l'hyperglycémie ; et une épreuve d'hyperglycémie pratiquée à ce moment se traduisit par une courbe du type diabétique.

Pour vérifier ce résultat favorable, les auteurs poursuivirent leur expérimentation en administrant de l'acide acétyl-salicylique, d'abord dans des formes légères, puis dans des formes plus sévères de diabète sucré.

Leur étude a porté sur sept diabétiques, dont quatre avaient "un diabète gras", et les trois autres "un diabète maigre", plus grave. Chaque malade fut soumis à un régime de restriction hydrocarbonée, constant pendant toute la durée de l'expérimentation. Pendant deux semaines, les malades ne reçurent pas d'acide acétyl-salicylique, afin d'étudier les effets du seul régime alimentaire.

Ensuite chaque malade reçut pendant 10 à 14 jours des doses importantes (5 à 8 grammes par jour, en 5 prises) d'acide acétyl-salicylique, en contrôlant régulièrement le taux du salicylate dans le serum, selon la méthode de Trinder.

Résultats :

- Glycémie :

Les dosages faits durant la semaine précédant le traitement, ont montré une stabilité des taux de la glycémie, qui permettra de juger des effets de la drogue.

Sans exception, le médicament abaissa la glycémie, pour l'amener à des taux normaux ou subnormaux à la fin du traitement. Après cessation de celui-ci, les taux amorcèrent une remontée franche.

Les auteurs citent les chiffres observés chez un de leurs malades : de 1,91 g °/°° au début du traitement, la glycémie passa à 1,61 g °/°° au 3ème jour, à 1,13 g °/°° au 7ème jour, et 0,92 g °/°° au 14ème jour. Après arrêt de l'acide acétyl-salicylique, la glycémie remonta à 1,13 g °/°° au 4ème jour et à 1,36 g °/°° au 6ème jour.

- Glycosurie :

Elle fut contrôlée chaque jour pendant un mois.

Chez deux sujets, le sucre disparut complètement ou presque des urines, au cours même de la période préliminaire de contrôle diététique.

Par contre, les autres malades gardaient une glycosurie considérable à la fin de cette même période. Pendant le traitement salicylé cette glycosurie diminua progressivement, pour disparaître entièrement.

Cependant, paradoxalement, chez les deux sujets dont la glycosurie avait disparu sous l'influence du régime seul, on vit réapparaître une substance réductrice dans les urines (5 à 7 g/jour) sous l'influence de l'acide acétyl-salicylique. Ce phénomène inattendu trouva son explication dans le fait que cette substance réductrice a été identifiée comme étant un dérivé conjugué du salicylate.

Donc, au total, on peut affirmer que pendant l'administration orale d'acide acétyl-salicylique, l'ensemble des malades ne présente pas de glycosurie.

- Cétonurie :

Pour suivre les variations de cet autre signe important du diabète sous l'influence du traitement salicylé, les auteurs disposèrent d'un nombre moindre de cas. En effet, deux malades seulement présentaient des corps cétoniques dans les urines à leur admission à l'Hôpital.

Chez ces deux malades, on nota, au bout de deux semaines de traitement une disparition complète de la cétonurie.

- Variations de poids :

Les auteurs n'ont pas remarqué de changements importants du poids de leurs malades sous l'influence du traitement.

Un sujet obèse perdit 2,3 Kg ; mais

les autres sujets, surtout les maigres, ont vu leur poids rester parfaitement stable, ou diminuer légèrement après cessation du traitement.

Cette perte de poids, accompagne une forte diurèse, phénomène qui a déjà été signalé au cours du traitement salicylé du rhumatisme articulaire aigu. (Reid, Watson et Sproull 1950).

- Manifestations cliniques :

Outre son action favorable sur la glycémie, la glycosurie et la cétonurie dans le diabète de gravité moyenne, l'acide acétyl-salicylique agit aussi sur les symptômes cliniques, et fait disparaître la soif, la polyurie, le prurit.

Par ailleurs, malgré les doses importantes d'acide salicylique employées, il n'a pas été noté d'effets secondaires sérieux. Tout au plus note-t-on chez deux malades, des nausées allant parfois jusqu'au vomissement, pendant les deux ou trois premiers jours. Ces troubles, en rapport avec le taux élevé de salicylate sanguin, ont facilement disparu après diminution de la dose d'acide acétyl-salicylique.

Alors que ces effets secondaires pouvaient être évités, on remarquait la persistance de petits troubles plus ennuyeux que graves, tels que des bourdonnements d'oreilles ou une baisse de l'acuité auditive. Ces manifestations variables selon les sujets, disparurent d'ailleurs dès que le traitement fut interrompu.

Dans un seul cas on remarqua une baisse transitoire de l'acuité visuelle, liée semble-t-il à un abaissement rapide de la glycémie.

Par ailleurs, les auteurs n'ont relevé aucun cas de surdosage, se manifestant par une hypoglycémie.

Enfin, au point de vue sanguin, l'acide acétyl-salicylique ne provoqua aucune altération qualitative ou quantitative, des éléments figurés.

- Conclusions :

Reid et Macdougall soulignent l'action intéressante de l'acide acétyl-salicylique sur le diabète en insistant sur la bénignité des effets secondaires, et l'absence d'accidents hypoglycémiques.

o

III - COMMENT AGIT L'ACIDE ACÉTYL-SALICYLIQUE ?

Après avoir exposé les résultats favorables du traitement salicylé, il faut rechercher son mode d'action sur le métabolisme hydrocarboné.

Cette action n'a pas reçu d'explications absolument certaines et définitives.

- Théoriquement, le taux du sucre sanguin peut être abaissé :

- soit par une augmentation de

l'élimination rénale,

- soit par un défaut d'assimilation des hydrates de carbone,
- soit par une augmentation de l'utilisation ou du stockage dans les tissus.

- Mais le fait qu'une baisse de la glycémie coïncide avec une réduction de la glycosurie montre que le filtre rénal n'est pas altéré.

- D'autre part, l'absorption du glucose n'est pas diminuée, comme le prouvent les tests d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion orale du sucre.

- L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'acide acétyl-salicylique agirait dans le diabète comme un stimulant du métabolisme hydrocarboné au niveau des tissus.

. En 1954, Sproull a, le premier, soutenu cette hypothèse

. Et Dibenedetto dell'Aquila et Angarano, en 1954, également, l'ont confirmée : l'injection I.V. de salicylate de sodium provoque une baisse immédiate de la glycémie, ce qui semble situer au niveau des tissus l'action de l'acide acétyl-salicylique.

- Cette théorie est en accord avec les observations de Cochran (1952-1954) sur des individus normaux et sur des rhumatisants, et avec celles d'Alexander et Johnson (1956) sur des myxoedemateux.

Ces auteurs ont en effet montré que le salicylate de sodium provoque, dans tous les cas, une augmentation du métabolisme basal de l'ordre de 50 %.

o

IV - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Donc, après avoir étudié les différentes expérimentations faites antérieurement pour montrer l'intérêt de l'acide acétyl-salicylique dans le traitement du diabète, et après avoir exposé les théories qui tentent d'expliquer l'action favorable du produit, nous allons présenter deux observations personnelles.

La première observation est antérieure à la publication de Reid et Macdougall. La deuxième, comme nous l'espérons, a confirmé ce que nous avons découvert fortuitement, et ce que les auteurs Anglais avaient conclu de leur expérimentation.

o

Premier cas

M. BOU... Joseph, 72 ans (courbe n° 1)

Ce malade pléthorique, diabétique de longue date, nous avait été adressé, en juin 1957, pour des douleurs rhumatismales banales. Nous savions par ailleurs que le diabète n'avait jamais pu être correctement équilibré, du fait que le malade n'avait jamais su se plier aux

exigences d'un régime sévère, et qu'il n'avait jamais compris l'utilité d'un traitement régulièrement suivi.

Dès son arrivée, ce malade a reçu 4 grammes d'acide acétyl-salicylique par jour pour ses rhumatismes, mais nous n'avons pas institué de traitement antidiabétique, pour juger des effets de la seule restriction hydrocarbonée (110 grammes d'hydrates de carbone par jour).

A l'entrée, nous avons trouvé :

- une glycémie à 2,30 g %
- une glycosurie importante
- et une cétonurie.

Voici le schéma des traitements appliqués à ce malade:

1) Pendant deux mois consécutifs, le malade reçoit, pour tout traitement, 4 grammes d'acide acétyl-salicylique par jour, à prendre en 4 fois.

- la glycémie, à la fin du traitement est tombée à 1,50 g %;

- la glycosurie a progressivement diminué pour persister seulement à l'état de traces ;

- la cétonurie a disparu complètement ;

- quant au poids, il n'a pas diminué de façon systématique, suivant plutôt une courbe capricieuse.

On arrête alors l'acide acétyl-salicylique, car le malade ne se plaint plus de ses rhumatismes.

2) Ensuite, pendant deux semaines, le malade ne prend plus que 2 comprimés par jour de Dolipol :

- la glycémie remonte à 2,05 g %₀₀

- la glycosurie persiste à l'état de traces ;

- les urines ne contiennent aucun corps cétoniques.

3) Pendant les deux semaines suivantes, le malade ne prend absolument aucun médicament.

- la glycémie s'élève à 2,75 g %₀₀ ;

- la glycosurie augmente ;

- la cétonurie ne réapparaît pas.

4) A ce moment, on institue un traitement par l'insuline ordinaire, seule, dont les doses vont jusqu'à 50 unités par jour, pendant deux semaines :

- la glycémie reste élevée, entre 2 g et 2,80 g %₀₀ ;

- la glycosurie est inchangée ;

- pas de cétonurie.

5) Ensuite, pendant trois semaines, il reçoit en même temps de l'insuline et 3 grammes d'acide acétyl-salicylique car ses douleurs rhumatismales ont réapparu.

Nous sommes alors amenés à diminuer progressivement les doses d'insuline jusqu'à 30 unités, pour finir par supprimer totalement l'insulinothérapie au bout des trois semaines:

- la glycémie s'est abaissée régulièrement jusqu'à 1,15 ‰;
- la glycosurie, à l'état de traces, est inconstantes ;
- pas de cétonurie.

6) Pendant les 10 jours suivants, jusqu'à sa sortie de l'Hôpital, le malade n'a pour tout traitement, que 3 grammes d'acide acétyl-salicylique par jour.

- la glycémie se maintient à 1,20 g ‰ ;
- la glycosurie n'augmente pas ;
- la cétonurie ne réapparaît pas.

Cette observation montre donc que l'acide acétyl-salicylique, dans ce cas particulier, s'est révélé fortuitement comme un médicament antidiabétique supérieur à l'insuline et au dolipol.

D'autre part, nous avons noté que les doses importantes d'acide acétyl-salicylique administrées, ont été très bien tolérées : ni poussée hypoglycémique, ni nausées, ni vomissements, ni bourdonnements d'oreilles.

Deuxième cas

Mme DUN... Marguerite, 72 ans.
(Courbe n° 2)

Dans ce cas, c'est à la suite de la lecture de l'article de Reid et Macdougall, et pour vérifier la valeur des résultats de la première observation, que nous avons décidé d'employer l'acide acétyl-salicylique.

La malade, éthylique et diabétique de longue date nous est adressée pour une artérite avec gangrène du gros orteil droit. Le diabète était bien équilibré depuis plusieurs années, avec un régime et 30 unités quotidiennes d'insuline ordinaire.

A l'entrée, nous avons :

- une glycémie à 2,20 g %/oo;
- une glycosurie importante ;
- une cétonurie.

Un examen du fond d'oeil montre une rétinite diabétique.

Outre la restriction hydrocarbonée (115 g d'hydrates de carbone par jour) la malade a reçu le traitement suivant:

1) pendant 10 semaines, la malade est uniquement traitée par l'insuline : 45 puis 40 et enfin 30 unités quotidiennes d'insuline mixte novo.

- la glycémie diminue, pour rester voisine de 1,50 g %/oo;

- glycosurie et cétonurie disparaissent.

2) Pendant 3 semaines, la malade est ensuite soumise à un traitement associant 5 g d'acide acétyl-salicylique et des doses d'insuline mixte novo, qui doivent progressivement être réduites de 30 à 15 unités quotidiennes.

- la glycémie oscille entre 0,60 g et 1,10 g $\text{g}/\text{100}$;

- absence de glycosurie et de cétonurie ;

- pas de variations de poids.

3) Durant les 4 semaines suivantes, la malade n'est plus traitée que par l'insuline mixte novo (15 puis 10 unités par jour).

- la glycémie remonte progressivement à 1,70 g $\text{g}/\text{100}$;

- la glycosurie, à l'état de traces, réapparaît, inconstamment ;

- pas de cétonurie.

4) Pendant les 2 semaines qui suivent, on ajoute au traitement insulinique 5 g d'acide acétyl-salicylique. On est alors amené à diminuer les doses d'insuline jusqu'à 5 unités par jour.

- la glycémie s'abaisse à nouveau à 1,10 g $\text{g}/\text{100}$;

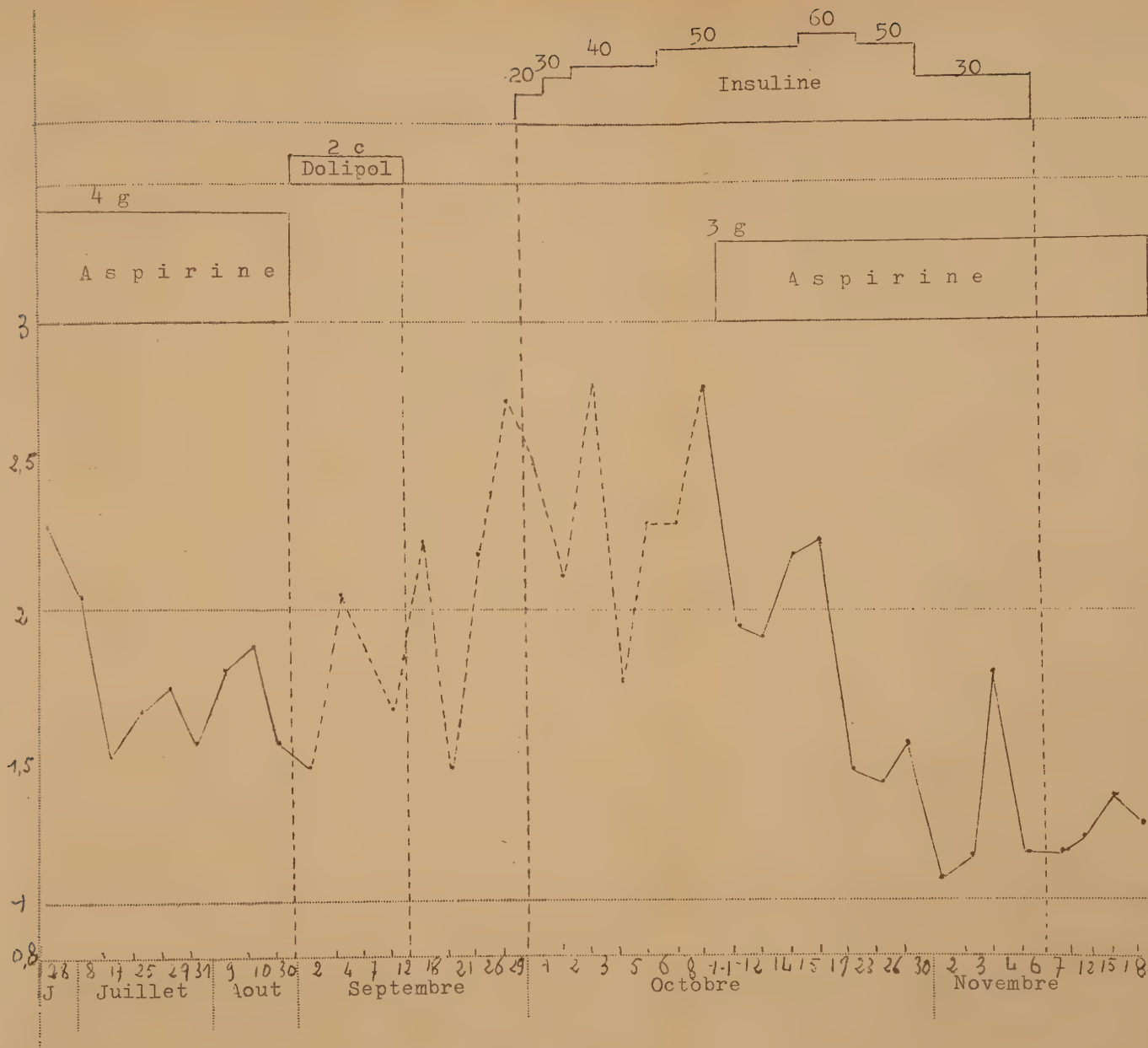
- la glycosurie disparaît ;

- absence de cétonurie.

Pendant toute la durée du traitement salicylé, il n'a été remarqué aucun signe d'intolérance : ni nausées, ni bourdonnements d'oreilles, ni surdité. Quant aux troubles visuels, ils n'ont été ni aggravés, ni améliorés. A l'examen du fond d'oeil, on n'a pas noté d'action sur la rétinite. Par ailleurs, aucune action non plus sur l'artérite.

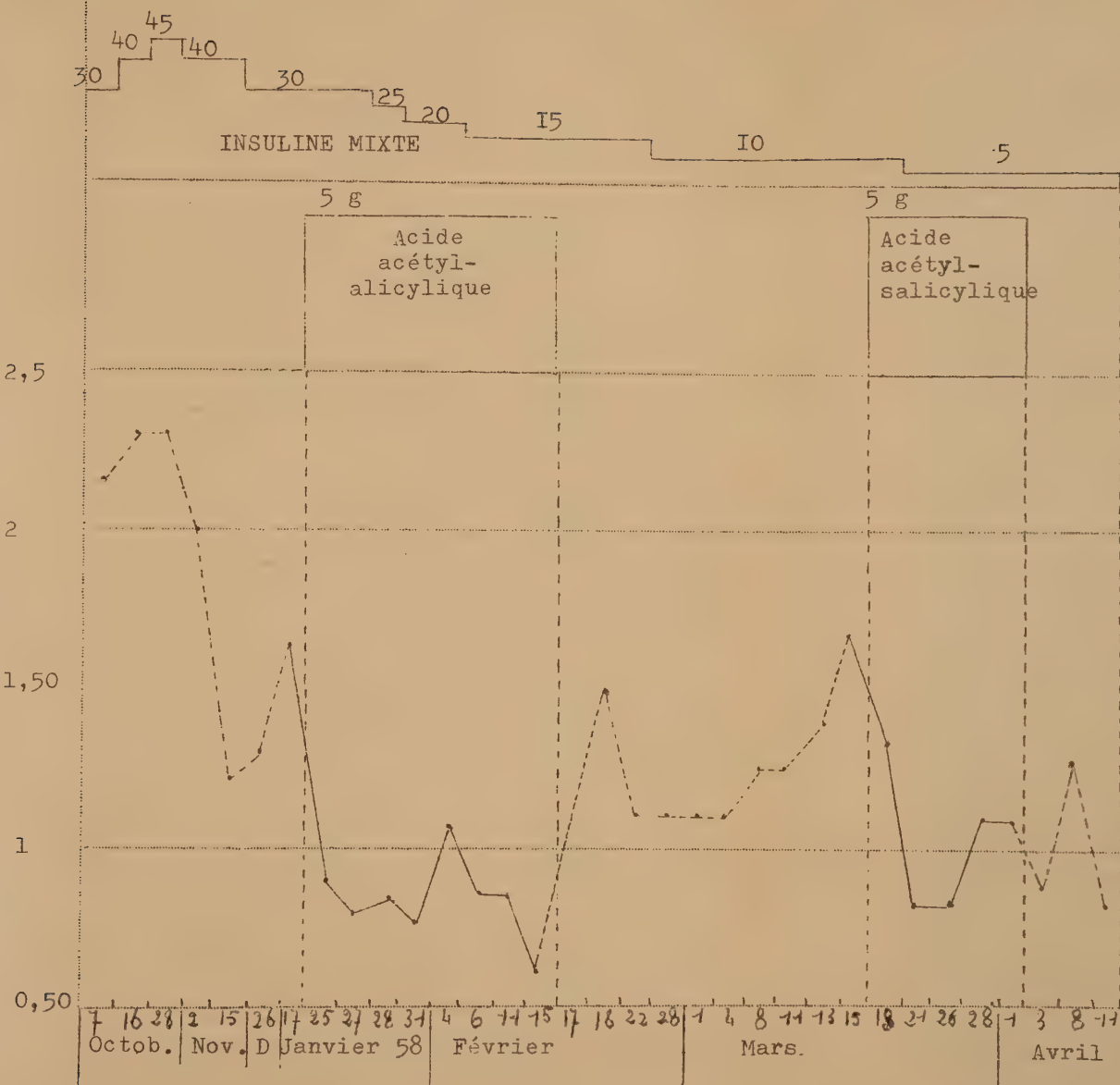
Cette deuxième observation, par ses résultats est donc venue confirmer notre propre opinion et celle de Reid et Macdougall sur l'efficacité de l'acide acétyl-salicylique à hautes doses dans le traitement du diabète sucré.

GLYCEMIE EN G/LIT.



Courbe n° 1 Joseph
M. BOU...

GLYCÉMIE EN G/LIT



Courbe n° 2
Mme DUN... Marguerite

CONCLUSIONS

--

De cette brève étude, nous pourrions retenir les faits suivants :

1/ - Dès la deuxième moitié du dix-neuvième siècle, l'acide acétyl-salicylique avait été employé par plusieurs auteurs comme médicament du diabète sucré. Ces auteurs avaient en effet remarqué que la prise régulière d'acide acétyl-salicylique par les diabétiques prévenait la glycosurie. Mais des résultats parfois contradictoires, et surtout la toxicité du produit aux doses alors employées (dix - douze grammes par jour), l'ont rapidement fait abandonner dans le traitement du diabète.

2/ - Expérimentalement, la preuve de l'efficacité de l'acide acétyl-salicylique sur la glycosurie diabétique a été apportée par les travaux de Ingle, en 1950, sur le diabète du Rat partiellement pancréatectomisé, et par ceux de Smith, en 1952, sur la diabète alloxanique du Rat.

3/ - Par son mode d'action, l'acide acétyl-salicylique diffère entièrement des autres médications anti-diabétiques. Il ne s'agit ici, ni d'une action substitutive comparable à celle de l'insulinothérapie, ni d'une inhibition des cellules ⁽³⁾ du pancréas, comme avec les sulfamides hypoglycémifiants. L'acide acétyl-salicylique agit en sti-

mulant le métabolisme hydrocarboné au niveau des tissus, comme l'ont montré Sproull et Dibenedetto dell'Aquila, en 1954.

4/ - En clinique humaine, Reid, Macdougall et Andrews, qui, en 1957, traitèrent par l'acide acétyl-salicylique à fortes doses des malades diabétiques hospitalisés pour rhumatisme articulaire aigu, ont montré l'efficacité de ce produit sur la glycémie, la glycosurie et l'acétonurie, et sa parfaite innocuité, malgré une posologie importante (cinq à huit grammes par jour, pendant quatorze jours).

5/ - Enfin, les deux cas que nous avons personnellement étudiés nous ont montré que si parfois l'acide acétyl-salicylique ne peut à lui seul suffire à contrôler un diabète sucré important, du moins permet-il de diminuer considérablement les doses d'insuline, écartant ainsi les risques d'hypoglycémie inhérents à une insulinothérapie massive.

Malgré l'importance des doses administrées (cinq grammes/jour) et leur durée d'administration prolongée (jusqu'à deux mois), nous n'avons observé aucun signe d'intolérance digestive.

D'autre part, l'acide acétyl-salicylique présente sur les sulfamides hypoglycémifiants l'avantage considérable de ne pas entraîner d'hypoglycémie, et surtout de ne faire courir aucun risque d'agranulocytose.

Aussi, pour ces deux raisons, efficacité prouvée et innocuité absolue, nous pensons que l'acide acétyl-salicylique mérite une place importante dans le traitement oral du diabète, dans le la mesure où les malades tolèrent sans troubles digestifs des doses importantes de ce produit.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
Signé : Ch. DEBRAY	Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : JEAN SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- ALEXANDER W.D et JOHNSON (1956)
Clinical Sciences 15 - p. 593
- BENEDICT S.R. (1911)
Journal of Biology Chemistry 9
p. 57
- COCHRAN J.B. (1952)
British Medical Journal 2 p. 964
- COCHRAN J.B. (1954)
British Medical Journal 1 - p. 733
- DIBENEDETTO dell' AQUILA et ANGARANO
(1954)
Folio Endocrinologica (Pisa) 7 p.5
- GREENBERG L.A. et LESTER D. (1944)
Journal of Biology Chemistry 154
p. 177
- GROSS M. et GREENBERG L.A. (1948)
"The Salicylates"
Hillhouse Press New-Haven
- INGLE D.J. (1950)
Proceedings of the Society for ex-
perimental
Biologie 75 p. 673

JOSLIN E.P., ROOT H.F., WHITE P. et
MARBLE (1952)
"The Treatment of Diabetes mellitus"
Kimpton - London.

LEHMANN H. et SILK E (1951)
Biochemical Journal 50 - XXXI

REID J., WATSON R.D. et SPROULL D.H.
(1950)
Quarterly Journal of Medecine 19
p. 1

REID J., MACDOUGALL A.I. et ANDREWS M.M.
(1957)
British Medical Journal 9 p. 1071

ROBERTSON J.D. et REID D.D. (1952)
Lancet 1 p. 940

SMITH M.J.H, MEADE B.W. et BORNSTEIN J.
(1952)
Biochemical Journal 51 p. 18

SPROULL D.H. (1954)
British Journal of Pharmacology 9
p. 262.

TRINDER P. (1954)
Biochemical Journal 57 p. 301.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

